

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030660
Разрешение №	65999 12-07-2024
ВЪЗ/МА/МР	/
Одобряване №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трамалгин 50 mg твърди капсули
Tramalgin 50 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа активно вещество трамадолов хидрохлорид (tramadol hydrochloride) 50mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Твърди, цилиндрични желатинови капсули с жълта капачка и зелено тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на умерени до силни болки при възрастни и юноши на и над 12 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да се съобрази с интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент. По правило трябва да се избере най-ниската облекчаваща болката доза. Не трябва да се надвишава обща дневна доза от 400 mg на активното вещество освен при извънредни обстоятелства.

Ако не е предписано друго, Трамалгин се прилага по следния начин:

Възрастни и деца над 12 години

Дозова форма	Единична доза	Максимална дневна доза
Трамалгин 50 mg твърди капсули	50 - 100 mg на всеки 4 до 6 часа (1 до 2 твърди капсули) (вж. точка 5.1)	400 mg (до 8 твърди капсули)



Ако не настъпи достатъчно облекчение на болката след приложението на единична доза от 50 mg трамадолов хидрохлорид в рамките на 30 до 60 минути, може да се приложи втора единична доза от 50 mg.

Ако при силна болка нуждата от аналгезия е вероятно да е по-голяма, като начална доза може да се приложи по-високата единична доза на Трамалгин (100 mg трамадолов хидрохлорид).

Остра болка

Обикновено се налага първоначално да се приеме еднократна доза от 100 mg, която да бъде последвана от доза от 50 – 100 mg на всеки 4-6 часа в зависимост от клиничната необходимост.

Хронична болка

Препоръчва се начална доза от 50 mg и постепенно титриране на дозата в зависимост от силата на болката. Нуждата от продължително лечение трябва да бъде периодично оценявана, тъй като са докладвани случаи на поява на зависимост и синдром на отнемане (виж т 4.4.).

Педиатрична популация

Трамалгин капсули не се препоръчват за деца под 12 години.

Пациенти в напреднала възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при липса на клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност при пациенти до 75 годишна възраст. Поради забавено елиминиране на лекарствения продукт при пациенти над 75-годишна възраст, интервалът между дозите може да бъде удължен в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Пациенти с бъбречна недостатъчност/диализа и чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност елиминирането на трамадол е забавено. При тези пациенти удължаването на интервала между дозите трябва да бъде внимателно съобразен с техните потребности.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулите трябва да се приемат цели, без да се разделят или дъвчат, с достатъчно количество вода, със или без храна.

Терапевтични цели и прекратяване на лечението

Преди да започне лечението с Трамалгин, трябва да се съгласува с пациента терапевтична стратегия, включваща продължителност на лечението и терапевтични цели, както и план за прекратяване на лечението, в съответствие с препоръките за справяне с болка. По време на лечението трябва да има чести контакти между лекаря и пациента с цел да се оцени необходимостта от продължително лечение, да се обсъди прекъсване на терапията и да се коригират дозите, при нужда.

Когато пациентът не се нуждае повече от лечение с трамадол е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватно контролиране на болката, трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вижте раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

Трамалгин е противопоказан при:

- Свръхчувствителност към активното вещество, или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.
- Остра интоксикация с алкохол, сънотворни средства, опиоиди, аналгетици или други психотропни



лекарствени средства.

- Пациенти, приемащи инхибитори на моноаминоксидазата (МАО) или които са приемали МАО-инхибитори в рамките на предходните 14 дни (виж т.4.5).
- Пациенти с епилепсия, която не е адекватно контролирана от лечението.
- Като заместител в схема за отказване от опиати.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трамалгин може да се използва само със специално внимание при пациенти, зависими от опиоиди, при пациенти с черепна травма, в шоково състояние, в променено състояние на съзнанието по неизвестни причини, с проблеми, засягащи респираторния център или респираторната функция или с повишено вътречерепно налягане.

При пациенти с известна чувствителност към опиати, лекарството трябва да се използва с повишено внимание.

Докладвани са случаи на гърчове, последвали след прилагането на трамадол в терапевтични дози. Рискът е повишен, когато дневните дози трамадол надвишават препоръчителния дневен прием от 400 mg.

Рискът е повишен и при пациенти, приемащи лекарства, намаляващи гърчовия праг.

Пациенти с епилепсия или склонност към гърчове трябва да се лекуват с трамадол само при извънредни обстоятелства.

Трамалгин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с респираторна депресия или пациенти, приемащи едновременно депресанти на ЦНС (вж. точка 4.5), или ако препоръчителната дневна доза се превишава значително (вж. точка 4.9), тъй като е възможно възникване на респираторна депресия.

Възможно е развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост, особено след дългосрочна употреба. При пациенти, склонни към злоупотреба с лекарства или опиати, лечението с Трамалгин трябва да е кратковременно и под постоянно медицинско наблюдение.

Трамалгин не е подходящ за употреба като заместител при пациенти, зависими от опиоиди. Въпреки че, е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на отнемане на морфина.

Едновременната употреба на Трамалгин и седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове съпътстващото предписване на тези седативни лекарства трябва да се запази за пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение да се предписва Трамалгин едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. В тази връзка се препоръчва внимателно информиране на пациентите и грижещите се за тях, за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с Трамалгин, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

CYP2D6 метаболизъм:

Трамалгин се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект. Изчислено е, че до 7 % от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит. Ако обаче пациентът е от друга група



метаболизатор, съществува риск от развитие на нежелани реакции на опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи са възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултра бързи метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

<u>Популация</u>	<u>Разпространение %</u>
Африканци/Етиопци	29%
Афро-американци	от 3,4% до 6,5%
Азиатци	от 1,2% до 2%
Индоевропейци	от 3,6% до 6,5%
Гърци	6,0%
Унгарци	1,9%
Северноевропейци	от 1% до 2%

Серотонинов синдром

Серотониновият синдром е потенциално животозастрашаващо състояние, за което се съобщава при пациенти, приемащи трамадол в комбинация с други серотонинергични средства, или трамадол самостоятелно (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотониновия синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

Толеранс, психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократна употреба на опиоиди като Трамалгин, могат да се развият толеранс, физическа и психическа зависимост, както и психични и поведенчески разстройства след употреба на опиоиди (ППРУО). Многократната употреба на Трамалгин може да доведе до психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди (ППРУО). Рискът от поява на ППРУО се повишава при лечение с по-високи дози или при дългосрочна употреба. Злоупотреба или умишлена неправилна употреба на Трамалгин може да доведе до предозиране и/или до смърт. Рискът от развитие на ППРУО е повишен при пациенти с лична или фамилна история (родители или братя и сестри) за психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на психоактивни вещества (включително психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на алкохол), настоящи пушачи и при пациенти с лична анамнеза за други психични нарушения (напр. голям депресивен епизод, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване и по време на лечението с Трамалгин, терапевтичните цели и план за прекъсване на лечението трябва да бъдат съгласувани с пациента (виж раздел 4.2). Преди или по време на лечението, пациента трябва да бъде информиран за рисковете и за симптомите на ППРУО. Ако се появят такива симптоми, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Ще се изисква мониториране на пациентите за признаци на поведение, което показва нужда от лекарство



(напр. твърде ранно запитване за получаването му). Това включва разглеждане на едновременното приложение на опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на ППРУО, трябва да се обсъдят консултации със специалист по зависимости.

Постоперативна употреба при деца

В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на Трамалгин при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато Трамалгин се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамалгин не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват, например, силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трамалгин не трябва да се комбинира с МАО-инхибитори (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с МАО-инхибитори през последните 14 дни преди употребата на опиоида петидин, са наблюдавани животозастрашаващи взаимодействия повлияващи централната нервна система, респираторната и сърдечно-съдовата функция. Същите взаимодействия с МАО-инхибитори не могат да се изключат по време на лечение с Трамалгин.

Едновременната употреба на Трамалгин заедно с други централно действащи депресанти на нервната система, включително алкохол, може да потенцира действието им върху ЦНС (вж. точка 4.8). Едновременната употреба на Трамалгин и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, прекомерна седация, кома или смърт.

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради допълнителния ефект на депресиране на ЦНС. Дозата и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).



Резултатите от фармакокинетични проучвания показват, че при едновременно или предхождащо приложение на циметидин (ензимен редуктор), няма вероятност да настъпят клинично значими взаимодействия.

Едновременно или предхождащо приложение на карбамазепин (ензимен индуктор) може да намали аналгетичния му ефект и да скъси времето на действие на трамадола.

Трамадол може да предизвика гърчове и да повиши потенциала на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRIs), трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и други лекарства, понижаващи гърчовия праг (например бупропион, миртазапин, тетраhydroканабинол), за предизвикване на гърчове.

Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибиторите на обратното поемане на серотонин и нореpineфрин (SNRIs), инхибиторите на моноаминооксидаза (вж. точка 4.3), трицикличните антидепресанти и миртазапин могат да предизвикат серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание по време на едновременно лечение с трамадол и кумаринови производни (напр. варфарин), поради съобщения за повишено INR с масивно кървене и екхимози при някои пациенти.

Други активни съединения, за които се знае, че инхибират CYP3A4, като кетоназол и еритромицин, могат да потиснат метаболизма на трамадол (N-деметиране), а вероятно и метаболизма на активния O-деметиран метаболит. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно (вж. точка 4.8).

При ограничен брой проучвания пред- и постоперативното приложение на антиеметичния 5-HT₃ антагонист ондансетрон повишава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни с трамадол разкриват при много високи дози ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност. Трамадол преминава през плацентата. Съществуват недостатъчни данни за безопасността на трамадол по време на бременност при хора. Поради това, Трамадол не трябва да се използва при бременни жени.

Приложението на трамадол преди или по време на раждане не влияе върху маточните контракции. При новородени може да предизвика промени в дихателната честота, които обикновено не са клинично значими. Хроничната употреба по време на бременност може да доведе до неонатални симптоми на отнемане.

Кърмене

По време на кърмене приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3 % от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.

Фертилитет

Постмаркетинговите наблюдения не показват трамадол да оказва някакъв ефект върху фертилитета. Изследванията върху животни също не показват ефект на трамадол върху фертилитета.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато е приложен съгласно инструкциите, Трамалгин може да предизвика ефекти, като сънливост и замаяност, и следователно може да повлияе на реакциите до такава степен, че безопасното шофиране или работа с машини да бъдат засегнати. Това се отнася особено до случаи с едновременно употреба на алкохол и други психотропни вещества.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са гадене и замаяване, които се проявяват при повече от 10% от пациентите.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас и по честота.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (диспнея, бронхоспазм, хрипове, ангионевротичен оток), анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: промени в апетита.

С неизвестна честота: хипогликемия.

Психични нарушения

Редки: халюцинации, обърканост, нарушение на съня, делириум, тревожност, кошмари.

Нежеланите психични реакции варират индивидуално по интензитет и характер (в зависимост от индивидуалната реактивност и продължителността на лечението). Могат да се наблюдават промени в настроението (обикновено възбуда, по-рядко потиснатост), промени в активността (по-често понижена, по-рядко повишена), промени в познавателния и сензорния капацитет (напр. поведение при вземане на решения, нарушения на възприятието). Може да възникне лекарствена зависимост.

Могат да се появят симптоми на синдром на отнемане, подобни на тези при синдром на отнемане при опиоиди, а именно: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и гастроинтестинални смущения. Други симптоми, проявяващи се много рядко при спиране на употребата на Трамалгин, са: панически атаки, силна тревожност, халюцинации, парестезия, тинитус и необичайни симптоми на ЦНС (обърканост, делюзии, деперсонализация, дереализация, параноя).

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност.

Чести: главоболие, сънливост.

Редки: нарушения на говора, парестезия, тремор, неволеви мускулни контракции, абнормна координация, синкоп.

Конвулсии се наблюдават обикновено при лечение с много високи дози Трамалгин или при едновременно лечение с лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг (вж. точки 4.4 и 4.5).

С неизвестна честота: серотонинов синдром.

Нарушения на очите

Редки: миоза, мидриаза, замъглено зрение.

Сърдечни нарушения



Нечести: ефекти върху сърдечно-съдовата регулация (палпитации, тахикардия).

Тези нежелани реакции могат да се появят особено при интравенозно приложение и при пациенти, които са физически стресирани.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Нечести: ефекти върху сърдечно-съдовата регулация (ортостатична хипотония или сърдечно-съдов колапс). Тези нежелани реакции могат да се появят особено при интравенозно приложение и при пациенти, които са физически стресирани.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: респираторна депресия, диспнея.

Потискане на дишането може да се прояви при значително превишаване на препоръчаните дози или ако се използват едновременно други централно действащи депресанти (виж т.4.5).

Има съобщения за влошаване на астма, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка.

С неизвестна честота: хълцане.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: сухота в устата, повръщане, констипация.

Нечести: позиви за повръщане, стомашно-чревен дискомфорт (чувство на тежест в стомаха и подуване в областта и корема), диария.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: изолирани случаи на повишаване стойностите на чернодробните ензими, свързани с времетраенето на приема на трамадол.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: хиперхидроза.

Нечести: кожни реакции (пруритус, обрив, уртикария).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан.

Редки: двигателна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: смущения в микцията (дизурия и ретенация на урина).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора.

Изследвания

Редки: повишено кръвно налягане.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Трамалгин може да доведе до лекарствена зависимост дори и в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира според индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на лечението с опиоиди (вижте раздел 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарството.



продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране са както и при останалите централно действащи аналгетици (опиати). Те включват: миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушения на съзнанието до кома, конвулсии и респираторна депресия, която може да премине в респираторен арест. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Поведение при предозиране

Основните реанимационни мерки трябва да са насочени към поддържането на жизнените функции (дишане и хемодинамика). Поддържа се отворен дихателния тракт (аспирация!). След интубация, трябва да се осигури наблюдение на дихателните и циркулационни функции. Антидот за респираторна депресия е налоксон. При експерименти с животни, налоксон не показва ефект при гърчове. В тези случаи трябва да се приложи диазепам венозно.

В случай на перорална интоксикация, детоксикация с активен въглен или чрез стомашна промивка се препоръчва само в рамките на 2 часа след приема на Трамалгин. Стомашно деконтаминиране на по-късен етап може да бъде полезно в случай на интоксикация с изключително големи количества.

Трамалгин се елиминира в минимална степен от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Поради това лечение на остра интоксикация с Трамалгин единствено чрез хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо за детоксикация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици, други опиоиди.
АТС код: N02AX02.

Механизъм на действие

Трамалгин е централно действащ опиоиден аналгетик. Той е неселективен чист агонист на μ -, δ - и κ -опиоидните рецептори, с по-висок афинитет към μ -рецептора. Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект, са инхибиране на невроналното обратно захващане на норадреналин и повишаване на освобождаването на серотонина.

Клинична ефикасност и безопасност

Трамадол има антитусисивен ефект. За разлика от морфина, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон не оказват респираторно депресивен ефект. Освен това и чревният мотилитет се засяга в по-малка степен. Ефектите върху сърдечно-съдовата система са с тенденция да бъдат слаби. Мощността на трамадол се отчита като 1/10 (една десета) до 1/6 (една шеста) от тази на морфина.

Педиатрична популация

Ефектите от ентерално и парентерално приложение на трамадол са изследвани в клинични проучвания, включващи повече от 2 000 педиатрични пациенти във възрастовата граница от новородени до 17-годишна възраст. Показанията за лечение на болка, изследвани в тези проучвания, включват бърз след хирургична операция (предимно коремна), след хирургична екстракция на зъби, болка в резултат на



фрактури, изгаряния и травми, както и други състояния с наличие на болка, които е вероятно да изискват лечение с аналгетици в продължение най-малко на 7 дни.

Установява се, че в единични дози до 2 mg/kg или многократни дози до 8 mg/kg дневно (до максимум 400 mg дневно), ефикасността на трамадол е по-голяма от тази на плацебо и по-голяма или равна с тази на парацетамол, налбуфин, петидин или нискодозов морфин. Проведените проучвания потвърждават ефикасността на трамадол. Профилът на безопасност на трамадол е сходен при възрастни и педиатрични пациенти над 1 година (виж. т. 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Над 90% от трамадол се абсорбират след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност е приблизително 70%, независимо от едновременния прием на храна. Разликата между абсорбирания и неметаболизирания трамадол вероятно се дължи на ниския ефект на първото преминаване. Ефектът на първото преминаване след перорално приложение е максимум 30%.

Разпределение

След перорално приложение на 100 mg трамадол в течна форма максималните плазмени концентрации след 1,2 часа се изчисляват на $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. След приложение на същата доза в твърда перорална форма максималните плазмени концентрации след 2 часа са $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Свързването със серумните протеини е приблизително 20%.

Трамадол преминава през кръвно-мозъчната и плацентарната бариери. Много малки количества от веществото и неговото О-дезметилово производно се установяват в кърмата (съответно 0,1% и 0,02% от приложената доза).

Биотрансформация

При хора трамадол се метаболизира предимно чрез N- и О-деметилиране и конюгиране на продуктите на О-деметилацията с глюкуронова киселина. Само О-дезметилтрамадол е фармакологично активен.

Съществуват значителни междуиндивидуални количествени разлики между другите метаболити. Досега в урината са открити единадесет метаболита. Експериментите при животни показват, че О-дезметилтрамадол е по-силен от изходното вещество с фактор 2-4. Неговият полуживот $t_{1/2\beta}$ (6 здрави доброволци) е 7,9 часа (диапазон 5,4-9,6 часа) и се приближава до този на трамадола.

Инхибирането на един или и на двата типа изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или на неговия активен метаболит.

Елиминиране

Трамадол и неговите метаболити се екскретират почти напълно през бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция е 90% от общата радиоактивност на приложената доза. Елиминационният полуживот $t_{1/2\beta}$ е приблизително 6 часа, независимо от начина на приложение.

При пациенти над 75 години времето на полуживот може да е леко удължено с фактор 1.4.

При пациенти с цироза на черния дроб установените стойности на времето на полуживот са $13,3 \pm 4,9$ h (за трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ h (за О-дезметилтрамадол), а в екстремни случаи 22,3 h и 36 h.

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) стойностите са съответно $11 \pm 3,2$ h и $16,9 \pm 3$ h, в екстремни случаи съответно 19,5 h и 43,2 h.

Линейност/нелинейност

Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в рамките на терапевтичната доза.



Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката между серумните концентрации и аналгетичния ефект е дозо-зависима, но в отделните случаи варира значително. Обикновено серумна концентрация от 100 - 300 ng/ml е ефективна.

Педиатрична популация

Установява се, че фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол след перорален прием на еднократна доза и на многократни дози при деца на възраст между 1 и 16 години е като цяло сходна с тази при възрастни, когато дозата се определя спрямо телесното тегло, но е по-вариабилна при деца на 8 или по-малко години.

При деца под 1-годишна възраст фармакокинетиката на трамадол и О-дезметилтрамадол е изследвана, но не е напълно охарактеризирана. Информация от проучвания, включващи тази възрастова група, показва, че скоростта на образуване на О-дезметилтрамадол чрез CYP2D6 се повишава непрекъснато при новородени, като се приема, че нивата на активност на CYP2D6 като при възрастните пациенти се достигат на около 1-годишна възраст. В допълнение, недоразвитите системи за глюкурониране и бъбречна функция могат да доведат до бавно елиминиране и акумулиране на О-дезметилтрамадол при деца под 1-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно орално и парентерално приложение на трамадол в продължение на 6-26 седмици при плъхове и кучета и орално приложение за 12 месеца при кучета, хематологичните, клинично-химичните и хистологични проучвания не показват данни за промени, свързани с веществото.

Проявите от страна на централната нервна система се наблюдават единствено след високи дози, значително над терапевтичния диапазон и се изразяват в: безпокойство, саливация, конвулсии и намалено наддаване на тегло. Плъхове и кучета понасят орални дози от съответно 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло, а при кучета прилагането на ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло не води до появата на никакви реакции.

При плъхове трамадол в доза над 50 mg/kg/ден причинява появата на токсични ефекти при майките и повишена неонатална смъртност. При поколенията забавянето се наблюдава под формата на нарушена осификация и забавено отваряне на влагалището и очите. Мъжкият фертилитет не се засяга. След приложение на по-високи дози (над 50 mg/kg/ден) женските индивиди имат намалена честота на забременяване. При зайци има токсични ефекти при женските индивиди след дози над 125 mg/kg и скелетни аномалии у новородените.

При някои тестови системи за изследвания *in vitro* има данни за мутагенни ефекти. Проучванията *in vivo* не показват такива ефекти. Според натрупаните за момента познания, трамадол може да се класифицира като немутагенен.

Проучванията на туморогенния потенциал на трамадолов хидрохлорид са проведени при плъхове и мишки. Проучването при плъхове не показва данни за свързано с веществото увеличение в честотата на туморите. При проучванията върху мишки има повишена честота на чернодробноклетъчните аденоми при мъжки индивиди (дозо-зависимо, незначително повишение от 15 mg/kg нагоре) и повишена честота на белодробните тумори при женски индивиди при всички дозови групи (значимо, но не дозо-зависимо).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен



Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсули по 50 mg по 20 броя. Два блистера по 10 капсули в кутия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030660

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.10.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2024

